

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication : **2 694 195**

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **92 09598**

⑤1 Int Cl^s : A 61 K 37/48(A 61 K 37/48, 31:495, 31:14)

①2

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 30.07.92.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : 04.02.94 Bulletin 94/05.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : SEDERMA (SA) — FR.

⑦2 Inventeur(s) : Greff Daniel.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire :

⑤4 Nouvelles compositions cosmétiques amincissantes.

⑤7 Ce brevet décrit de nouvelles compositions cosméti-
ques caractérisées par l'association du coenzyme A et de
la caféine, de la carnitine et de la palmitoylcarnitine et leur
utilisation pour les traitements cutanés amincissants.

FR 2 694 195 - A1



La surcharge pondérale est un problème esthétique autant que médical. Alors que maigrir sainement et durablement demande des mesures draconiennes, des régimes stricts, et souvent une surveillance médicale, l'amélioration de la silhouette, de l'état lipidique souscutané, de l'aspect cellitique, peut être
5 obtenu par des traitements cosmétiques, par le massage et l'utilisation topique de compositions élaborées à cette fin.

De nombreuses compositions ont été conçues, brevetées et utilisées dans ce but. La caféine et ses dérivés, la carnitine et ses sels, les héparinoides, sont parmi les substances les plus couramment utilisées.

10 Les chemins métaboliques de la lipogénèse et de la lipolyse dans les cellules, en particulier dans les adipocytes, sont très complexes, impliquant un grand nombre d'étapes, d'enzymes, de régulateurs et d'inhibiteurs. Néanmoins, quelques principes sont bien connus, et l'on peut espérer d'intervenir à certains points clefs pour soit inhiber la lipogénèse, soit favoriser la lipolyse.

15 L'objet du présent brevet est la découverte que les effets connus de la caféine et de la carnitine qui, ensemble avec la palmitoylcarnitine, favorisent la lipolyse, sont augmentés de façon notable par l'adjonction d'un filtrat bactérien obtenu par fermentation de microorganismes comme *Streptomyces spp.*, *Brevibacterium spp.* et d'autres. Une analyse de ce filtrat a démontré que c'est le contenu
20 élevé de coenzyme A qui est responsable de l'effet accru.

Le coenzyme A intervient dans le cycle de Knoop en tant qu'activateur des acides gras.

Les mélanges de carnitine et de palmitoylcarnitine (pour faciliter le transport transmembranaire des acides gras dans les mitochondries), de caféine (pour
25 soutenir et prolonger l'action d'AMP cyclique) et de coenzyme A (pour accélérer la β -oxydation des acides gras) ainsi que les compositions cosmétiques les contenant et destinées à un usage amincissant sont donc nouvelles.

Le coenzyme A peut provenir de sources différentes: obtenu par synthèse chimique, par extraction ou par fermentation. Il peut être utilisé dans les
30 compositions objet du présent brevet soit sous forme pure, soit en tant que composant actif titré d'un milieu de culture de microorganismes ou d'un extrait tissulaire.

L'utilisation du Coenzyme A en cosmétique est déjà décrite, mais jamais en association avec les principes amincissants cités. Sans ce mélange spécifique, le coenzyme A a trop de possibilités d'intervention métabolique pour avoir une activité amincissante.

- 5 Les effets de la synergie entre le coenzyme A et le mélange caféine, carnitine, palmitoylcarnitine peuvent être démontrés in vitro et in vivo.

A titre d'exemple, les mélanges suivants ont été testés sur des adipocytes en culture:

	A	B	C	D
10 Carnitine	10.0	–	10.0	–
Palmitoyl–carnitine	0.8	–	0.8	–
Caféine (benzoate)	2.0	–	2.0	2.0
Filtrat bactérien				
contenant 1000 ppm de				
15 Coenzyme A	20	20	–	–
Excipient	qsp	qsp	qsp	qsp

- 20 Le test est basé sur la libération du glycérol lors de la lipolyse. On incube des adipocytes dans un milieu de survie tamponné pendant un temps déterminé (90 minutes) en absence ou en présence de différentes concentrations du mélange à éprouver. La quantité de glycérol relargée dans le milieu est mesurée par un dosage enzymatique.

- 25 La figure 1 montre le résultat obtenu. Il est clair que ni la caféine seule, ni le coenzyme A seul ne stimulent la lipolyse, alors que la combinaison carnitine+caféine possède une activité notable. Le mélange qui est l'objet du présent brevet est pourtant beaucoup plus actif.

In vivo, l'effet amincissant peut être démontré par la mesure de l'épaisseur de la couche adipeuse (sur les cuisses ou la hanche) avant et après l'utilisation prolongée d'un produit cosmétique adéquat.

- 30 Nous avons testé un gel amincissant (gel ACTIF) contenant 5% du mélange A décrit, ci-dessus, contre un gel placebo sans actif. Dix personnes de sexe féminin, âgées de 29 à 56 ans, ont participé à l'étude.

A l'aide d'un appareil à ultrasons (échographe) on mesure l'épaisseur de la couche adipeuse au niveau de la cuisse. Les personnes ont utilisé les gels ACTIF et placebo (l'un à droite, l'autre à gauche, en aveugle) pendant 4 semaines en massages (5 minutes) quotidiens.

- 5 On observe une diminution de la couche adipeuse de 7.3% ($p < 0.05$) dans le cas d'utilisation du gel amincissant ACTIF, et seulement de 2.1% pour le placebo (effet du massage). Cette différence dépasse largement les valeurs obtenues habituellement.

- 10 Les compositions amincissantes (prémélange) qui sont l'objet du brevet contiennent donc au moins la carnitine, la caféine et le coenzyme A; la palmitoylcarnitine peut avantageusement être rajoutée. Les proportions respectives des composants dans le mélange (=100%) peuvent varier considérablement: pour la carnitine entre 0.1 et 95%, préférentiellement entre 0.1 et 20%, pour la caféine entre 0.1 et 10%, préférentiellement entre 0.1 et 2%, pour le coenzyme A entre 0.001% et 5%, préférentiellement entre 0.01 et 1%, pour la palmitoylcarnitine entre 0.05 et 5%.

- 15 Ces mélanges d'ingrédients actifs amincissants décrits (caféine+carnitine+palmitoylcarnitine+coenzyme A) peuvent être utilisés pour la fabrication de produits cosmétiques finis sous toute forme galénique adéquate: sous forme de poudre atomisée, lyophilisée; en solution; absorbés sur ou dans des vecteurs (macro-, micro-ou nanoparticules ou macro-, micro-ou nanocapsules, microéponges, liposomes), émulsionnés; les produits cosmétiques finis peuvent être des gels de toute sorte, des laits, de crèmes, des lotions, des masques. La concentration du prémélange d'actifs dans le produit cosmétique peut varier entre 0.1 et 30%, préférentiellement entre 1 et 10%.

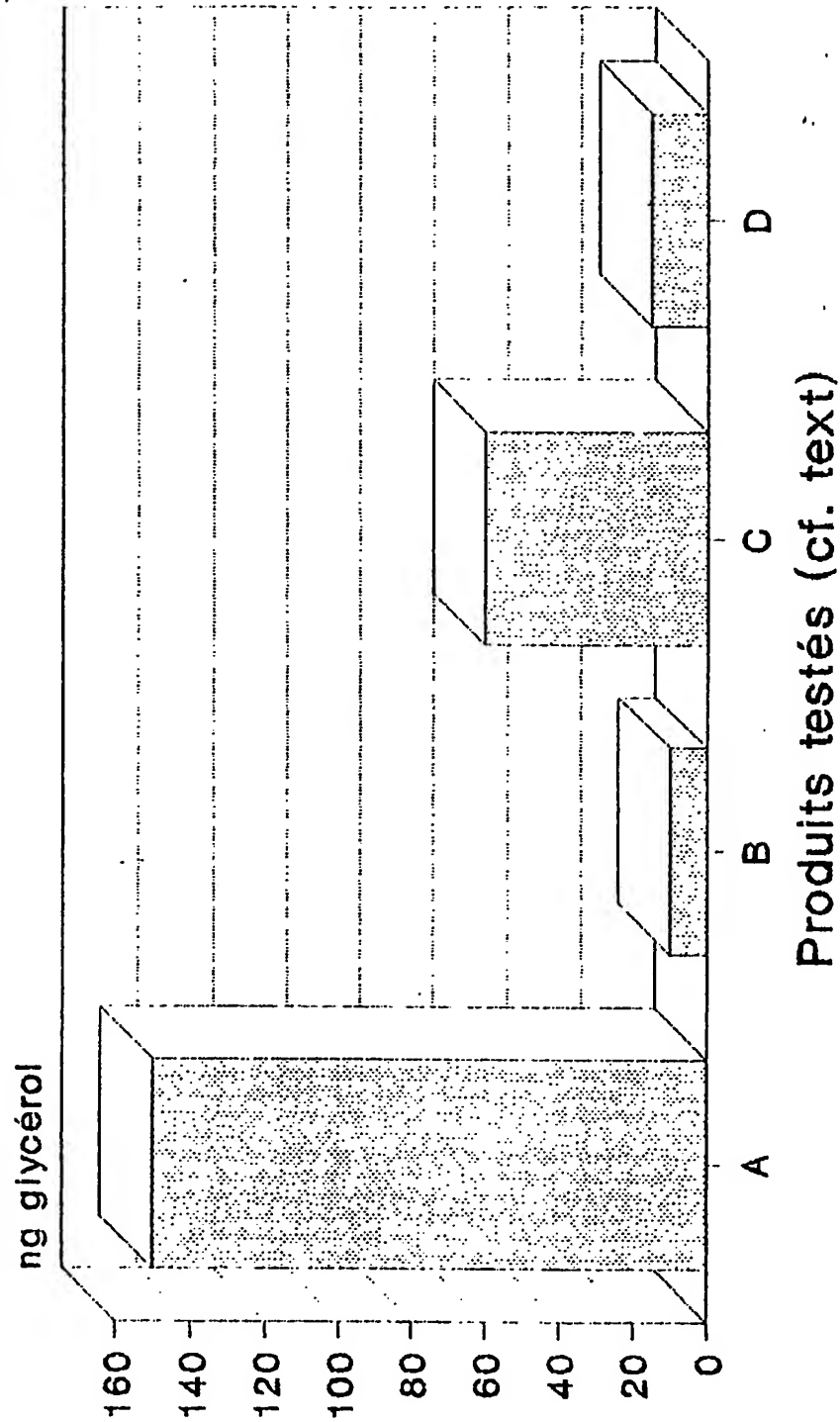
- 20 Cette énumération des formes galéniques n'est pas limitative, l'esprit de l'invention résidant dans l'association du coenzyme A avec la caféine, la carnitine et la palmitoylcarnitine dans un mélange destiné aux produits cosmétiques amincissants.
- 30

REVENDECATIONS

1. Nouvelles compositions cosmétiques caractérisées en ce qu'elles contiennent un mélange de coenzyme A, de carnitine et de caféine pour le traitement amincissant.
- 5 2. Compositions cosmétiques selon la revendication 1 caractérisées en ce qu'elles contiennent en plus la palmitoylcarnitine.
3. Compositions cosmétiques selon l'une quelconque des revendications 1 et 2 caractérisées en ce que le mélange contient entre 0.001 et 5% de coenzyme A, préférentiellement entre 0.01 et 1%.
- 10 4. Compositions cosmétiques selon l'une quelconque des revendications de 1 à 3 caractérisées en ce que le coenzyme A est utilisé sous forme pure ou sous forme d'une solution concentrée ou diluée.
5. Compositions cosmétiques selon l'une quelconque des revendications de 1 à 4 caractérisées en ce que le coenzyme A provient de synthèse chimique, d'extraction tissulaire ou de fermentation microbienne.
- 15 6. Compositions cosmétiques selon l'une quelconque des revendications de 1 à 5 caractérisées en ce que le mélange contient entre 0.1 et 95% de carnitine, préférentiellement entre 0.1 et 20%.
- 20 7. Compositions cosmétiques selon l'une quelconque des revendications de 1 à 6 caractérisées en ce que le mélange contient entre 0.1 et 10% de caféine, préférentiellement entre 0.1 et 2%.
8. Compositions cosmétiques selon l'une quelconque des revendications de 1 à 7 caractérisées en ce que le mélange contient entre 0.05 et 5% de palmitoylcarnitine.

- 5 9. Compositions cosmétiques selon l'une quelconque des revendications de 1 à 8 caractérisées en ce qu'elles sont utilisées sous forme de poudre, de solution, de dispersion ou d'émulsion ou absorbé sur ou dans des macro-, micro- ou nanocapsules, macro-, micro- ou nanoparticules, sur ou dans des microéponges, des liposomes.
10. Compositions cosmétiques selon l'une quelconque des revendications de 1 à 9 caractérisées en ce qu'elles contiennent le mélange à une concentration située entre 0.1 et 30%, préférentiellement entre 1 et 10%.
- 10 11. Compositions cosmétiques selon l'une quelconque des revendications de 1 à 10 caractérisées en ce qu'elles sont des gels, des laits, des crèmes, des lotions, des masques.

Libération du glycérol lors de la lipolyse



Sederma
Fig. 1 / 1

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE

**établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche**

N° d'enregistrement
national

FR 9209598
FA 474387

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	FR-A-2 619 007 (SOCIETE D'ETUDES DERMATOLOGIQUES) * le document en entier * ---	1-11
A	FR-A-2 654 619 (SEDERMA) * le document en entier * ---	1-11
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 13, no. 515 (C-655)(3863) 17 Novembre 1989 & JP-A-12 07 220 (LION CORP.) 21 Août 1989 * abrégé * -----	1-11
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
		A61K
Date d'achèvement de la recherche 24 FEVRIER 1993		Examinateur FISCHER J.P.

CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES

X : particulièrement pertinent à lui seul
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie
A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général
O : divulgation non-écrite
P : document intercalaire

T : théorie ou principe à la base de l'invention
E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.
D : cité dans la demande
L : cité pour d'autres raisons
.....
& : membre de la même famille, document correspondant